



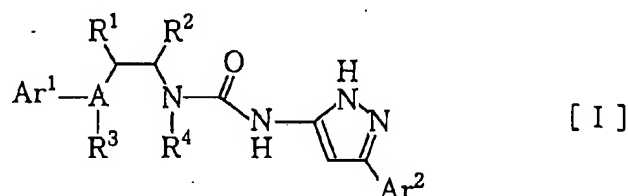
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|-----------|---|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07D 231/40, 401/01, 401/12, 405/12, A61K 31/415, 31/445, 31/495, 31/55</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO98/24768</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月11日(11.06.98)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04399</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月2日(02.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/337593 1996年12月3日(03.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 深見竹広(FUKAMI, Takehiro)[JP/JP] 袋田尚宏(FUKURODA, Takahiro)[JP/JP] 金谷章生(KANATANI, Akio)[JP/JP] 伊原正樹(IHARA, Masaki)[JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: NOVEL UREA DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 新規ウレア誘導体</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, a process for producing the same, and a remedy for hyperphagia, adiposis, or diabetes which comprises the same as the active ingredient: wherein A represents nitrogen or a group represented by C-R⁵; Ar¹ represents aryl optionally having substituent(s) selected from the group consisting of halogeno, lower alkyl, and lower haloalkyl; Ar² represents aryl or heteroaryl optionally having substituent(s) selected from the group consisting of halogeno, lower alkyl, lower alkenyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylthio, lower alkylamino, lower dialkylamino, and aryl; R¹ represents hydrogen or lower alkyl or is bonded to R⁵ to represent a bond; R² represents hydrogen or lower alkyl; R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl, or R³ and R⁴ are bonded to each other to represent C₂₋₄ alkylene optionally having lower alkyl; and R⁵ represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, or lower alkoxy or is bonded to R¹ to represent a bond.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> | | |

(5.7) 要約

本発明は一般式 [I]



[式中、Aは窒素原子又はC-R⁵で表される基を；Ar¹はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R¹は水素原子若しくは低級アルキル基又はR⁵と連結して結合を；R²は水素原子又は低級アルキル基を；R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子若しくは低級アルキル基、又はR³及びR⁴の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を；R⁵は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又はR¹と連結して結合を意味する]で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及びそれらを有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|------------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| AT | オーストリア | GB | ガボン | LV | ラトヴィア | TD | チャード |
| AU | オーストラリア | GE | グルジア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| AZ | アゼルバイジャン | GH | ガナ | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GM | ガンビア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BB | バルバドス | GN | ギニア | MK | マケドニア旧ユーゴス | TR | トルコ |
| BE | ベルギー | GW | ギニア・ビサウ | | ラヴィア共和国 | TT | トリニダード・トバゴ |
| BF | ブルキナ・ファソ | GR | ギリシャ | ML | マリ | UG | ウガンダ |
| BG | ブルガリア | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | US | 米国 |
| BJ | ベナン | ID | インドネシア | MR | モリタニア | UZ | ウズベキスタン |
| BR | ブラジル | IL | イスラエル | MW | マラウイ | VN | ヴェトナム |
| BY | ベラルーシ | IS | アイスランド | MX | メキシコ | YU | ユーゴスラヴィア |
| CA | カナダ | IT | イタリア | NE | ニジェール | ZW | ジンバブエ |
| CF | 中央アフリカ共和国 | JP | 日本 | NL | オランダ | | |
| CG | コンゴ | KE | ケニア | NO | ノルウェー | | |
| CH | スイス | KZ | カザフスタン | NZ | ニュージーランド | | |
| CI | コートジボワール | KG | キルギス | PL | ポーランド | | |
| CM | カメルーン | KR | 韓国 | PT | ポルトガル | | |
| CN | 中国 | KW | クウェート | RO | ルーマニア | | |
| CU | キューバ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア | | |
| CY | キプロス | LA | ラオス | SD | スーダン | | |
| CZ | チェコ | LC | セントルシア | SE | スウェーデン | | |
| DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール | | |
| DK | デンマーク | LR | リベリア | SI | スロベニア | | |
| EE | エストニア | LS | レソト | SK | スロヴァキア | | |
| ES | スペイン | | | SL | シエラ・レオネ | | |

明 細 書

新規ウレア誘導体

5

技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の新規ピラゾール誘導体は、神経ペプチドY受容体拮抗物質として、各種の循環器系疾患、中枢神経系疾患、代謝系疾患等の処置剤として有用である。

10

背 景 技 術

神経ペプチドY（以下NPYと称す）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年、立元等によりブタ脳より初めて単離された〔ネイチャー（Nature）、296巻、659頁（1982年）〕。NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布し、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を司っている。即ち、NPYは中枢においては食欲促進物質として働くとともに、各種ホルモンの分泌又は神経系の作用を介して脂肪蓄積を顕著に促進する。NPYの脳室内連続投与はこれらの作用に基づき、肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自律神経系の機能等にも関係している。更に、末梢では、NPYは交換神経終末にノルエピネフリンと共存し、交換神経系の緊張性と関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、またノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている〔インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー（International journal of obesity）、19巻、517頁（1995年）；エンドクリノロジー（Endocrinology）、133巻、1753頁（1993年）；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（British Journal of Pharmacology）、95巻、419頁（1988年）〕。

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPY受容体と結合することにより発現される。したがって、NPYのNPY受容体との結合を阻害すれば、

30

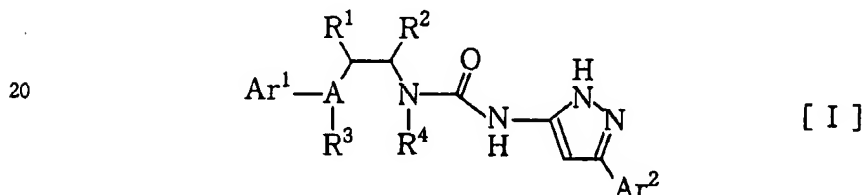
NPYの作用発現を阻止することができる。その結果、NPYのNPY受容体結合に拮抗する物質はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の予防又は治療における有用性が期待できる [トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁 (1994年)]。

本発明化合物と構造的に類似する化合物は、国際公開WO9614843号公報、特開平3-93774号公報、特開平2-300173号公報及び特開昭51-146465号公報等の開示されている。しかしながら、これら文献には、本発明化合物については何ら具体的に開示も示唆もされておらず、また、NPY拮抗作用についても全く記載されていない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、NPY拮抗作用を有する新規な薬剤を提供することにある。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、Aは窒素原子又はC-R⁵で表される基を；Ar¹はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R¹は水素原子若しくは低級アルキル基又はR⁵と連結して結合を；R²は水素原子又は低級アルキル基を；R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子若しくは

低級アルキル基、又はR³及びR⁴の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を；R⁵は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又はR¹と連結して結合を意味する]で表される化合物がNPY拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明化合物 [I] は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として有用である。

特に、本発明化合物 [I] は、例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及び用途に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

低級アルキル基とは、炭素数1ないし7個の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロプロピルプロピル基、2-シクロプロピルプロピル基、3-シクロプロピルプロピル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシ

ルメチル基等が挙げられる。

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基等が挙げられる。

アリール基とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味し、フェニル基、ナフチル基が好適である。

低級アルケニル基とは、炭素数2ないし7の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし7のアルコキシ基、又は炭素数1ないし3のアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、1-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、1-シクロプロピルプロピルオキシ基、2-シクロプロピルプロピルオキシ基、3-シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、2-シクロペンチルエチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基を有するアルキルチオ基、即ち、炭素数1ないし7のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブ

チルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、1-シクロプロピルエチルチオ基、2-シクロプロピルエチルチオ基、1-シクロプロピルプロピルチオ基、2-シクロプロピルプロピルチオ基、3-シクロプロピルプロピルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、2-シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

ジ低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

複素芳香環基とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記アリアル基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インドラゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられる。

炭素数2ないし4のアルキレン基とは、直鎖状のアルキレン基、即ち、エチ

レン基、トリメチレン基、テトラメチレン基を意味する。

一般式 [I] で表される化合物の塩とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性複素環基又はアミノ置換基等の塩基性基に基づく酸付加塩の塩類等が挙げられる。

5 該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

10 処置剤とは各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

15 A は窒素原子又は $C - R^5$ で表される基を意味する。

A としては、窒素原子が好適である。

Ar^1 はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を意味する。

20 ハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基とは、無置換の前記アリール基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

25 該置換基のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適である。

30 該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等が好適である。

該置換基のハロ低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子等が好適である。

Ar^1 のアリール基としては、例えばフェニル基等が好適である。

5 したがって、 Ar^1 としては、例えばフェニル基、3-クロロフェニル基等が挙げられ、中でも3-クロロフェニル基等が好適である。

10 Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を意味する。

15 ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基とは、無置換の前記アリール基若しくは前記複素芳香環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記複素芳香環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

20

該置換基のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

25 該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基等、より好ましくはビニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基のハロ低級アルキル基としては、例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が好適である。

30 該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、ブ

ロピロキシ基、メチレンジオキシ基等、より好ましくはメトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等、より好ましくはメチルチオ基等が好適である。

5 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基等が好適である。

該置換基のアリール基としては、例えばフェニル基等が好適である。

10 該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好適である。

Ar^2 のアリール基としては、例えばフェニル基等が、複素芳香環基としては、例えばピリジル基等が好適である。

したがって、 Ar^2 としては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-エチル-3-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-エチル-4-ピリジル基、2-プロピル-4-ピリジル基、2-ブチル-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-ビニルフェニル基、4-ビニルフェニル基、4-(2-プロペニル)フェニル基、5-ビニル-3-ピリジル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロピロキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-メ

15
20
25
30

トキシ-3-ジメチルアミノフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-メチルチオ-4-ピリジル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等が挙げられ、中でも4-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-エチル-4-ピリジル基、2-プロピル-4-ピリジル基、2-ブチル-4-ピリジル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-エチル-4-ピリジル基、4-ビニルフェニル基、4-(2-プロペニル)フェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、4-メチルチオフェニル基、3-メチルチオ-4-ピリジル基等が好適である。

R¹は水素原子若しくは低級アルキル基又はR⁵と連結して結合を意味する。
R¹の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。
「R⁵と連結して結合を意味する」とは、AがC-R⁵で表される基の場合、R¹及びR⁵の両者が互いに連結して既存の結合とともに二重結合を形成することを表す。

R¹としては、水素原子又はR⁵と連結して結合を意味するときが好適である。

R²は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

R²の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

R²としては、水素原子が好適である。

R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子若しくは低級アルキル基、又はR⁵及びR⁴の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を意味する。

R³及びR⁴の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基とは、無置換の前記アルキレン基又は置換可能な任意の位置に同一若しくは異なる

1 若しくは2以上の前記低級アルキル基を有する前記アルキレン基を意味し、
無置換の前記アルキレン基が好適である。

置換基としての低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロ
ピル基、イソプロピル基等、より好ましくはメチル基等が好適である。

5 R^3 及び R^4 としては、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって、低級アルキル基か、又
は R^3 及び R^4 の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭
素数2ないし4のアルキレン基、特に炭素数2のアルキレン基が好適である。

R^5 は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又は R^1
と連結して結合を意味する。

10 R^5 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

R^5 の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピ
ルオキシ基等が好適である。

「 R^1 と連結して結合を意味する」とは、A が $C-R^5$ で表される基の場合、 R^1
及び R^5 の両者が互いに連結して既存の結合とともに二重結合を形成すること
を表す。

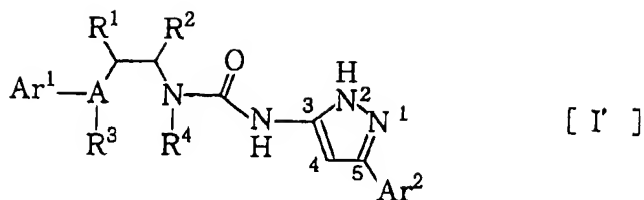
15 R^5 としては、水素原子若しくは水酸基又は R^1 と連結して結合を意味する
ときが好適である。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレ
オ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある
20 が、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及び互変異性体並びにそれら
の混合物をも包含する。

なお、本明細書では、化合物の命名法上、不必要な混乱を避けるため、一
般式 [I] で表される化合物におけるピラゾール環部分の位置番号を一貫して
下記一般式 [I'] のとおりとして、化合物の命名その他の説明を記載するもの
とする。

25

30



したがって、一般式 [I] で表される化合物の具体例としては、例えば、
5-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール、

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-(2-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-(3-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-(4-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-(2-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール、

5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボ
ニルアミノピラゾール、

5-(4-ブロモフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-(3-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニル
アミノピラゾール、

5-フェニル-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール、

5-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール、

5-(3-ジメチルアミノフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール、

- 5 - (3,4-ジメトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-イソプロポキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 5 - (4-エトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-プロモフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 10 3 - [4 - (3-クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ - 5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 3 - [4 - (3-クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ - 5 - (3,4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
- 5 - (2-クロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 15 5 - (4-メチルチオフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3,4-メチレンジオキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノ - 5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- 20 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - メチル [2 - (メチルフェニルアミノ) エチル] アミノカルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 25 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (2-メチル-4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [2 - (フェニルアミノ) エチル] アミノカルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-ビフェニリル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 30

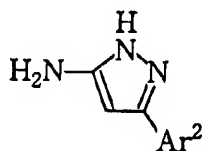
- 5- (3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
 3- (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
 5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) カルボニルアミノピラゾール、
 5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノピラゾール、
 5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルホモピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール等が挙げられる。

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

本発明化合物 [I] は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法により製造することができる。ただし、本発明化合物 [I] の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

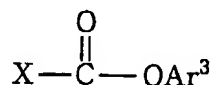
製造法

一般式 [II]



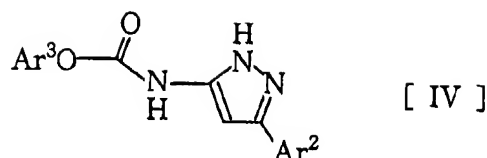
[II]

[式中、Ar²は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [III]

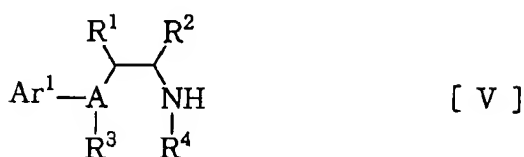


[III]

[式中、Ar³はハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基を；Xはハロゲン原子を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



5 [式中、 Ar^2 及び Ar^3 は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで
該化合物 [IV] と、一般式 [V]



10

[式中、A、 Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させることにより、一般式 [I] で表される化合物を製造することができる。

15 一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、
通常、一般式 [II] で表される化合物1モルに対して、一般式 [III] で表される化合物を0.5モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし1.5モル用いて行われる。

20 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒等が好適である。

25 また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用することができる。

30 当該塩基は、通常、一般式 [II] で表される化合物1モルに対して、等モルないし過剰モル用いるのが好適である。また当該塩基が液体である場合には、当該塩基を溶媒兼塩基として用いることができる。

反応温度は、通常、 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ である。

30 反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

一般式 [IV] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物との反応は、前記反応で得られる一般式 [IV] で表される化合物を単離し、又は単離することなく、通常、当該化合物 [IV] の1モルに対して、一般式 [V] で表される化合物を等モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし1.5モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒等が好適である。

また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、一般式 [IV] で表される化合物1モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

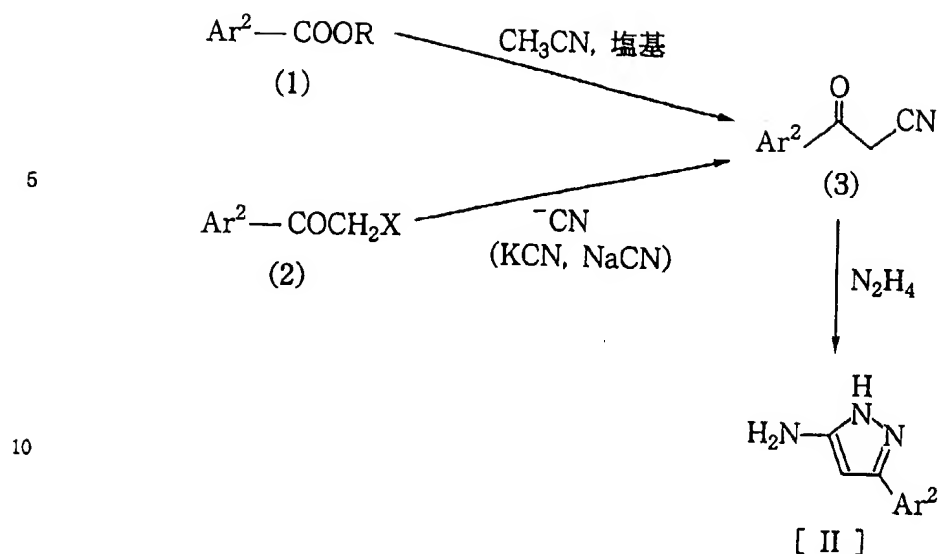
反応温度は、通常、 -30°C ~ 200°C 、好ましくは 20°C ~ 100°C である。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

上記それぞれの工程における目的化合物は、通常、分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

一般式 [I] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

本発明で使用する一般式 [II] で表される化合物は、市販品を用いるか、文献記載の方法 [コンプリヘンシブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Comprehensive Heterocyclic Chemistry)、5巻、A.R.カトリツキー (A. R. Katritzky) 著、Pergamon Press 社 (1984年) 等参照] 若しくはそれに準ずる方法、以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。



[式中、Rは低級アルキル基を意味し、Ar²及びXは前記の意味を有する]

15 本製造法によれば、一般式(1)で表される化合物とアセトニトリルを塩基の存在下に反応させ、一般式(3)で表される化合物とし、次いで該化合物(3)とヒドラジンを反応させることにより、一般式[II]で表される化合物を製造することができる。

化合物(1)とアセトニトリルとの反応は、使用する塩基の種類により反応条件が種々異なる。

20 当該塩基として、例えばn-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる場合、通常、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等の不活性溶媒中、反応が行われ、反応温度は、通常、-78℃～室温であり、反応時間は、通常、30分間～6時間である。

25 当該塩基として、例えば水素化ナトリウム等を用いる場合、通常、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、反応が行われ、反応温度は、通常、室温～100℃であり、反応時間は、通常、1時間～6時間である。

30 化合物(3)とヒドラジンとの反応は、通常、例えばエタノール、プロパノール、イソアミルアルコール、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、化合物(3)の1モルに対して、ヒドラジン

を0.5モル～10モル、好ましくは1モル～1.5モル用いて行われる。

反応温度は、通常、室温～反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、30分間～7日間、好ましくは1時間～48時間である。

5 反応に用いるヒドラジンは無水物であっても、水和物であってもよい。

また、一般式(3)で表される化合物は、一般式(1)で表される化合物に代えて一般式(2)で表される化合物を用い、これにシアン化物を作用させることにより製造することもできる。

10 なお、一般式(1)又は(2)で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

本発明で使用する一般式[III]又は[V]で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

15 本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例においてNPY拮抗活性を示すことにより証明される。

薬理試験例1 (NPY結合阻害試験)

ヒトNPY Y5受容体をコードするcDNA配列[国際特許出願WO96/16542号明細書参照]を、発現ベクターpcDNA3、pRc/RSV(インビトロ
20 ジェン社製)及びpCI-neo(プロメガ社製)にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America)、84巻、7413頁(1987年)参照]を用
25 いて宿主細胞COS-7、CHO及びLM(tk-) (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、NPY Y5受容体発現細胞を得た。

NPY Y5受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び
20,000cpmの¹²⁵I]ペプチドYY(アマーシャム社製)とともに、アッセイ緩衝液(10mM塩化マグネシウム、1mMフェニルメチルスルホニルフル
30

オリド、0.1%バシトラシンを含む25mM HEPES緩衝液、pH7.4) 中で25℃、2時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて濾過した。0.3% BSAを含む50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1 μ M
5 ペプチドYY存在下で測定し、特異的ペプチドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた[エンドクリノロジー(Endocrinology)、131巻、2090頁(1992年)参照]。その結果、実施例17の化合物のIC₅₀値は27nMであった。

上記に示すとおり、本発明の化合物はNPY Y5受容体に対するペプチド
10 YY (NPYと同族物質)の結合を強力に阻害した。

薬理試験例2 (bPPにより誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ペントバルビタール麻酔下(50mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット(7-8週令、200-300g)の右側脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ(外径0.8mm、内径0.5mm、長さ10mm)を挿入、歯科用レジンで固定し
15 た。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方0.9mm、正中線より右に1.2mm、脳表面より深さ1.5mmとし、内針を挿入した際にその先端約2mmがガイドカニューレの先端から出て、側脳室に達するようにした。約1週間の回復期間の後、ウシパankレアチックポリペプチド(bPP、5 μ g/head/10 μ l)を側脳室内に投与した。被検化合物はbPPと混和して同時投
20 与し、投与後2時間の摂餌量を測定した。なお、bPP及び被検化合物は50%プロピレングリコールに溶解して投与した。

本発明の化合物は同時に投与したbPP(NPYと同族物質)による摂食量の増加を有意に抑制した。

以上の結果、本発明化合物[I]はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血
25 圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤、特に例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

一般式[I]で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、
30 そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、高血圧、腎臓

病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1.0～100 重量%、好ましくは 1.0～60 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0.1～100mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10

mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

5-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾールの製造

(1) 5-(4-メトキシフェニル)-3-フェノキシカルボニルアミノピラゾールの製造

3-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾール (1.19g) のピリジン (10mL) 溶液にクロロ炭酸フェニル (0.87mL) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50mL) - 水 (30mL) で分配し、有機層を1N塩酸 (50mL × 2)、飽和重曹水 (50mL) 及び飽和食塩水 (50mL) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (0.95g) を淡黄色結晶 (融点 286 - 291 °C) として得た。

(2) 5-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾールの製造

5-(4-メトキシフェニル)-3-フェノキシカルボニルアミノピラゾール (93mg)、1-フェニルピペラジン (54mg) 及びトリエチルアミン (91mg) の混合物を、クロロホルム (3mL) 中、2時間加熱還流した。放冷後、反応液にエチルエーテル (3mL) を加え、析出晶を濾取、乾燥し、表題化合物 (103mg) を無色結晶 (融点 235 - 245 °C) として得た。

実施例1で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして、実施例2～32の化合物を得た。

実施例2

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジニル)カルボニルアミノピラゾール

融点 245 - 248 °C

実施例 3

5 - (2-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール

融点 123 - 127 °C

5 実施例 4

5 - (3-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール

融点 140 - 141 °C

実施例 5

10 5 - (4-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール

融点 233 - 235 °C

実施例 6

15 5 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボ
ニルアミノピラゾール

融点 183 - 185 °C

実施例 7

20 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カル
ボニルアミノピラゾール

融点 252 - 254 °C

実施例 8

5 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール

融点 250 - 252 °C

25 実施例 9

5 - (3-クロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール

融点 226 - 228 °C

実施例 10

30 5-フェニル-3-(4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラ

ゾール

融点 232 °C

実施例 11

5 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カ
ルボニルアミノピラゾール

融点 242 - 246 °C

実施例 12

10 5 - (3 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カ
ルボニルアミノピラゾール

融点 155 - 163 °C (二塩酸塩)

実施例 13

15 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カ
ルボニルアミノピラゾール

融点 116 - 119 °C

実施例 14

20 5 - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カ
ルボニルアミノピラゾール

融点 245 - 246 °C

実施例 15

25 5 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボ
ニルアミノピラゾール

融点 231 - 235 °C

実施例 16

30 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボ
ニルアミノピラゾール

融点 208 - 209 °C

実施例 17

30 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ - 5 -
(4 - メトキシフェニル) ピラゾール

融点 214 - 216 °C

実施例 18

3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピラゾール

融点 115 - 117 °C

5 実施例 19

5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 168 - 169 °C

実施例 20

10 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 253 - 258 °C

実施例 21

15 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 223 - 228 °C

実施例 22

3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール

20 融点 249 - 255 °C

実施例 23

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル [2 - (メチルフェニルアミノ) エチル] アミノカルボニルアミノピラゾール

25 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.56 (4H, s), 3.83 (3H, s), 6.23 (1H, brs), 6.75 - 6.85 (3H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.22 - 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J = 8.8Hz)

実施例 24

5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

30 融点 172 - 174 °C

実施例 25

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (2-メチル-4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 111 - 116 °C

5 実施例 26

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [2 - (フェニルアミノ) エチル] アミノカルボニルアミノピラゾール

融点 183 - 184 °C

実施例 27

10 5 - (4-ビフェニリル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 274 - 276 °C

実施例 28

15 5 - (3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 233 - 235 °C

実施例 29

3 - (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール

20 融点 234 - 236 °C

実施例 30

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) カルボニルアミノピラゾール

融点 232 - 235 °C

25 実施例 31

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノピラゾール

融点 205 - 208 °C

実施例 32

30 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルホモピペラジニル) カ

ルボニルアミノピラゾール

融点 115 – 123 °C

参考例 1

3-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾールの製造

5 (1) 3,4-ジメトキシベンゾイルアセトニトリルの製造

乾燥アセトニトリル (1.8mL) を n-ブチルリチウム (2.5M ヘキサン溶液、13.8mL) の乾燥 THF (30mL) 溶液に -78 °C にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。この混合物に 3,4-ジメトキシ安息香酸メチル (6.42g) の乾燥 THF (15mL) 溶液を加え、-78 °C にて 3 時間、室温にて 1 時間攪拌した。反
10 応溶液に水 (100mL) を加え、エチルエーテル (100mL) にて抽出した。水層を 6N 塩酸にて酸性にした後、酢酸エチル (200mL × 3) にて抽出した。有機層は合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (3.6g) を淡黄色結晶として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.51 (1H, s)

(2) 3-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾールの製造

3,4-ジメトキシベンゾイルアセトニトリル (3.6g) をエタノール (20mL) に溶かし、氷冷下にヒドラジン-水和物 (0.87mL) を加えた。この混合物を
20 7 時間加熱還流し、放冷後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (2.92g) を無色結晶 (融点 124 – 125 °C) として得た。

上記反応で用いた 3,4-ジメトキシ安息香酸メチルを、所望の化合物に対応する化合物に替え、他は上記と同様にして以下の化合物を得た。

3-アミノ-5-(3-クロロフェニル)ピラゾール

25 融点 103 – 104 °C ;

3-アミノ-5-(3,4-ジクロロフェニル)ピラゾール

融点 169 – 170 °C ;

3-アミノ-5-(4-ジメチルアミノフェニル)ピラゾール

融点 215 – 218 °C (分解) ;

30 3-アミノ-5-(3-ジメチルアミノフェニル)ピラゾール (二塩酸塩)

融点 195 - 200 °C (分解) ;

3-アミノ-5-(4-イソプロポキシフェニル) ピラゾール

融点 160 - 165 °C ;

3-アミノ-5-(3-ブロモフェニル) ピラゾール

5 融点 126 - 130 °C ;

3-アミノ-5-(4-メチルチオフェニル) ピラゾール

融点 150 - 156 °C ;

3-アミノ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピラゾール

融点 134 - 136 °C ;

10 3-アミノ-5-(4-ビフェニリル) ピラゾール

融点 256 - 258 °C ;

3-アミノ-5-(3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル) ピラゾール

融点 158 - 160 °C

15

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として有用である。

20

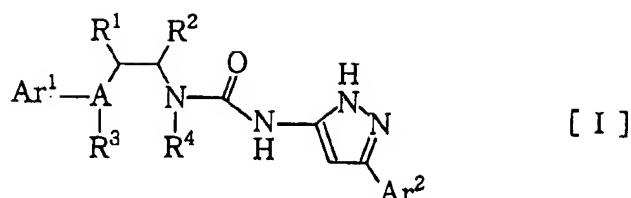
25

30

請求の範囲

(1) 一般式 [I]

5



10

15

20

25

30

[式中、Aは窒素原子又はC-R⁵で表される基を；Ar¹はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R¹は水素原子若しくは低級アルキル基又はR⁵と連結して結合を；R²は水素原子又は低級アルキル基を；R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子若しくは低級アルキル基、又はR³及びR⁴の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を；R⁵は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又はR¹と連結して結合を意味する]で表される化合物又はその塩。

(2) Ar¹のアリール基がフェニル基である請求項1記載の化合物。

(3) Ar²のアリール基がフェニル基である請求項1記載の化合物。

(4) Ar²の複素芳香環基がピリジル基である請求項1記載の化合物。

(5) R¹及びR²が水素原子である請求項1記載の化合物。

(6) R³及びR⁴が同一又は異なって、低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

(7) R³及びR⁴が、R³及びR⁴の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基である請求項1記載の化合物。

(8) アルキレン基の炭素数が2である請求項7記載の化合物。

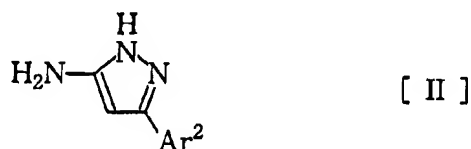
- (9) 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-クロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 5 - (2-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-メチルフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 10 5 - (2-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 15 5 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-クロロフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5-フェニル-3-(4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 20 5 - (4-ジメチルアミノフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-ジメチルアミノフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 25 5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-イソプロポキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-エトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 30

- 5- (3-ブロモフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニル
アミノピラゾール、
- 3- [4- (3-クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ-5- (4-
メトキシフェニル) ピラゾール、
- 5 3- [4- (3-クロロフェニル) ピペラジニル] カルボニルアミノ-5- (3,
4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
- 5- (2-クロロフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニル
アミノピラゾール、
- 5- (4-メチルチオフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボ
10 ニルアミノピラゾール、
- 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル)
カルボニルアミノピラゾール、
- 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニルアミノ-5- (4-ピリジル) ピ
ラゾール、
- 15 5- (4-メトキシフェニル) - 3-メチル [2- (メチルフェニルアミノ) エ
チル] アミノカルボニルアミノピラゾール、
- 5- (3-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニ
ルアミノピラゾール、
- 5- (4-メトキシフェニル) - 3- (2-メチル-4-フェニルピペラジニ
20 ル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5- (4-メトキシフェニル) - 3- [2- (フェニルアミノ) エチル] アミ
ノカルボニルアミノピラゾール、
- 5- (4-ビフェニリル) - 3- (4-フェニルピペラジニル) カルボニルア
ミノピラゾール、
- 25 5- (3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルピ
ペラジニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3- (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノ-5-
(4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒ
30 ドロピリジン-1-イル) カルボニルアミノピラゾール、

5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルピペリジノ) カルボニル
アミノピラゾール又は

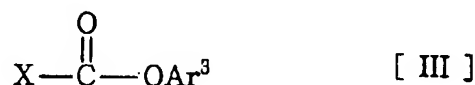
5- (4-メトキシフェニル) - 3- (4-フェニルホモピペラジニル) カル
ボニルアミノピラゾールである請求項1記載の化合物。

5 (10) 一般式 [II]

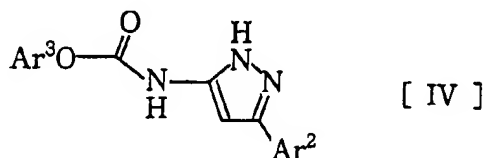


10 [式中、Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級
アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ
基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリール基からなる群より選択される置換
基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を意味する] で表され
る化合物と、一般式 [III]

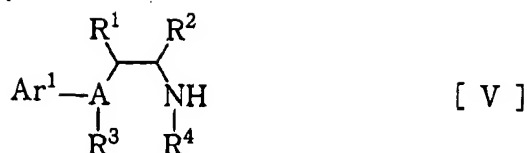
15



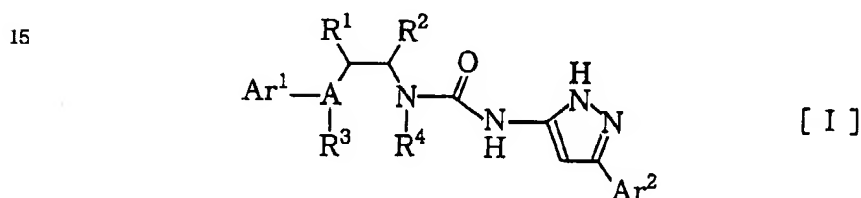
[式中、Ar³はハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基
を；Xはハロゲン原子を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式
20 [IV]



25 [式中、Ar²及びAr³は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで
該化合物 [IV] と、一般式 [V]

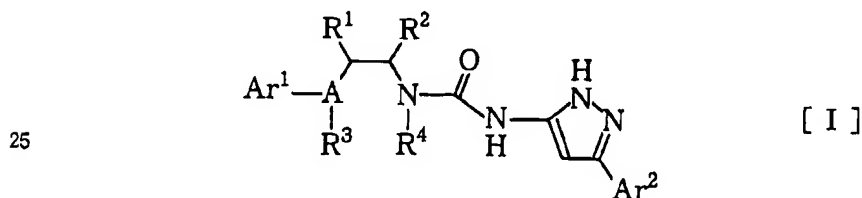


5 [式中、Aは窒素原子又はC-R⁵で表される基を；Ar¹はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R¹は水素原子若しくは低級アルキル基又はR⁶と連結して結合を；R²は水素原子又は低級アルキル基を；R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子若しくは低級アルキル基、又はR³及びR⁴の両者が互いに
10 連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を；R⁵は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又はR¹と連結して結合を意味する]で表される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [I]



20 [式中、A、Ar¹、Ar²、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩の製造法。

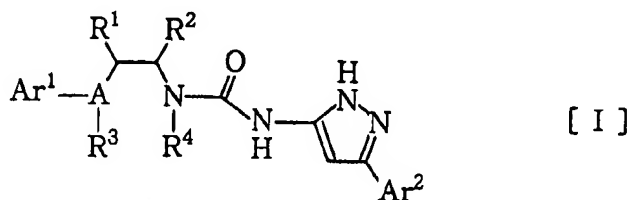
(11) 一般式 [I]



[式中、Aは窒素原子又はC-R⁵で表される基を；Ar¹はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低

級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリアル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリアル基又は複素芳香環基を；
 R^1 は水素原子若しくは低級アルキル基又は R^5 と連結して結合を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子若しくは
 5 低級アルキル基、又は R^3 及び R^4 の両者が互いに連結して、低級アルキル基を有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を； R^5 は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又は R^1 と連結して結合を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤。

(12) 一般式 [I]



[式中、Aは窒素原子又はC- R^5 で表される基を； Ar^1 はハロゲン原子、低級アルキル基及びハロ低級アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリアル基を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアリアル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリアル基又は複素芳香環基を；
 R^1 は水素原子若しくは低級アルキル基又は R^5 と連結して結合を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子若しくは低級アルキル基、又は R^3 及び R^4 の両者が互いに連結して、低級アルキル基を
 20 有していてもよい炭素数2ないし4のアルキレン基を； R^5 は水素原子、水酸基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又は R^1 と連結して結合を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D231/40, 401/01, 401/12, 405/12, A61K31/415, 31/445, 31/495, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D231/40, 401/01, 401/12, 405/12, A61K31/415, 31/445, 31/495, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP, 48-10069, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), February 8, 1973 (08. 02. 73) (Family: none) | 1 - 12 |
| A | JP, 7-188269, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), July 25, 1995 (25. 07. 95) (Family: none) | 1 - 12 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "d" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
January 29, 1998 (29. 01. 98)

Date of mailing of the international search report
February 10, 1998 (10. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

| | | |
|---|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D231/40, 401/01, 401/12, 405/12, A61K31/415, 31/445, 31/495, 31/55 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl. ⁸ C07D231/40, 401/01, 401/12, 405/12, A61K31/415, 31/445, 31/495, 31/55 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| CA (STN)、REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP, 48-10069, A (武田薬品工業株式会社)、8. 2 月. 1973 (08. 02. 73) (ファミリーなし) | 1-12 |
| A | JP, 7-188269, A (株式会社大塚製薬工場)、25. 7 月. 1995 (25. 07. 95) (ファミリーなし) | 1-12 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 29. 01. 98 | 国際調査報告の発送日 10. 02. 98 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整博 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 7019 | |